

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年5月14日 (14.05.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/060952 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/225 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 田辺三菱
製薬工場株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/070338

(74) 代理人: 高島一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日:

2008年11月7日 (07.11.2008)

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可
能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語:

日本語

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) 国際公開の言語:

日本語

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(30) 優先権データ:
特願2007-291570 2007年11月9日 (09.11.2007) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 田辺三
菱製薬株式会社 (MITSUBISHI TANABE PHARMA
CORPORATION) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中
央区道修町三丁目2番10号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 今田 康嗣
(IMADA, Yasushi) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市
中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式
会社内 Osaka (JP). 新海 康成 (SHINKAI, Yasunari)
[JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目
2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 井
▲がき▼ 松男 (IGAKI, Matsuo) [JP/JP]; 〒5410046 大

(54) Title: NOVEL PREPARATION

(54) 発明の名称: 新規製剤

(57) Abstract: It is intended to provide a novel preparation containing a substance selected from the group consisting of aminoalkoxybibenzyls, pharmaceutically acceptable salts thereof, esters thereof, solvates thereof, and hydrates thereof as an active ingredient. According to the invention, the novel preparation which contains a substance selected from the group consisting of aminoalkoxybibenzyls, pharmaceutically acceptable salts thereof, esters thereof, solvates thereof, and hydrates thereof as an active ingredient and achieves a sustained blood concentration can be provided.

(57) 要約: アミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物
及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする新規な製剤を提供する。 本発明によれば、ア
ミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水
和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とし、血中濃度が持続された新規な製剤を提供することができる。

A1

WO 2009/060952

明細書

新規製剤

技術分野

[0001] 本発明はアミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする新規な血中濃度持続性製剤に関するものである。

背景技術

[0002] 医療が著しく高度化・複雑化する現在において、より質の高い薬物治療を実践するためには、適切な効果発現と、安全性の高い医薬品の開発が常に要求されている。有効かつ安全な医薬品開発には個々の薬品の特性や治療の目的に応じた製剤設計が不可欠であり、優れた薬理特性に加えて、薬物放出や体内動態を高度に制御するといった製剤的技術が必要とされる。

[0003] 塩酸サルポグレラートに代表される特定構造のアミノアルコキシビベンジル類は5HT₂受容体に高い選択性を示し、これまで脳循環障害、虚血性心疾患、末梢循環障害等の疾患における、血栓生成及び血管収縮に基づく種々の微小循環障害の改善に有効であることが知られている。

[0004] 塩酸サルポグレラートは1994年に上市された当初は錠剤であり、その後、嚥下が困難である患者を考慮して顆粒剤が追加されているが、ともに1日3回服用を要する製剤である。しかし、末梢循環障害のように継続的に長期間薬剤の服用を必要とする疾患の場合、1日3回の服用は患者にとって負担が大きい。従って、医療の現場ではコンプライアンスの観点から、投与回数の少ない塩酸サルポグレラート製剤が望まれていた。しかし塩酸サルポグレラートは加水分解を受け易く、添加剤と配合変化し易く、水溶性が高く溶解が早い等の性質を有する化合物である。さらに、塩酸サルポグレラートが末梢循環障害治療薬として有効性を示すためには、比較的高い用量が必要であることが知られている。そのため、1日3回製剤に比べて、塩酸サルポグレラートの含量がより高含量となる1日2回製剤を作製することは困難であると考えられた。

[0005] 投与回数を減らすことを目的とした放出制御製剤の開発は、現在に至るまで活発に進められており、高度な機能を有する製剤が開発されている。特許文献1には、添加剤の混合比を調整することで、簡便な造粒方法でも高収率の素顆粒が得られ、粉化がほとんど無い徐放性顆粒剤が開示されている。特許文献2には、薬物と膨潤剤からなる核を、水不溶性かつ水浸透性の被覆膜で覆い、放出開始から短時間で薬物が放出され局所濃度の維持が可能な遅延放出制御製剤が開示されている。また特許文献3には、腸内の吸収部位で急速に崩壊することで、薬物の吸収性を改善する腸溶性製剤が開示されている。さらに特許文献4ではオイドラギットRS及びオイドラギットLDを混合した膜組成によって、一定のラグタイム後、パルス的に速やかに100%薬物を放出できる経口投与製剤が開示されている。

[0006] しかし何れの文献においても、塩酸サルポグレラートを有効成分として含む薬剤に適用できる旨の具体的な手段を開示した放出制御製剤の記載はなく、その課題すら開示されていない。

特許文献1:特開2007-39353公報

特許文献2:特開2002-212062公報

特許文献3:特開2001-139462公報

特許文献4:特開平8-143476号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、アミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする新規な血中濃度持続性製剤を提供することにある。

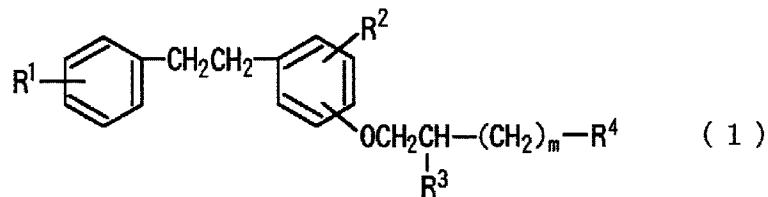
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは上記の課題を解決すべく銳意検討した結果、従来の製剤に比べ血中濃度が持続されたアミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする新規な製剤を見出した。

[0009] すなわち、本発明は次の通りである。

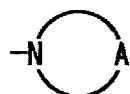
[1]下記一般式(1)で表わされるアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする、血中濃度持続性製剤。

[0010] [化1]



[0011] [式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₅のアルコキシ基、又はC₂～C₆のジアルキルアミノ基を表わし、R²は水素原子、ハロゲン原子又はC₁～C₅のアルコキシ基を表わし、R³は水素原子、ヒドロキシリル基、-O-(CH₂)_n-COOH(式中、nは1～5の整数を表わす。)、又は-O-CO-(CH₂)_l-COOH(式中、lは1～3の整数を表わす。)を表わし、R⁴は-N(R⁵)(R⁶)(式中、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立して水素原子又はC₁～C₈のアルキル基を表わす。)又は

[0012] [化2]



[0013] (式中、Aはカルボキシリル基で置換されていてよいC₃～C₅のアルキレン基を表わす。)を表わし、mは0～5の整数を表わす。]

[2]血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が3.0時間以上のものである[1]に記載の血中濃度持続性製剤。

[3]血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が3.0～24.0時間のものである[1]に記載の血中濃度持続性製剤。

[4]血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が3.0～12.0時間のものである[1]に記載の血中濃度持続性製剤。

[5]血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が3.0～10.0時間のものである[1]に記載の血中濃度持続性製剤。

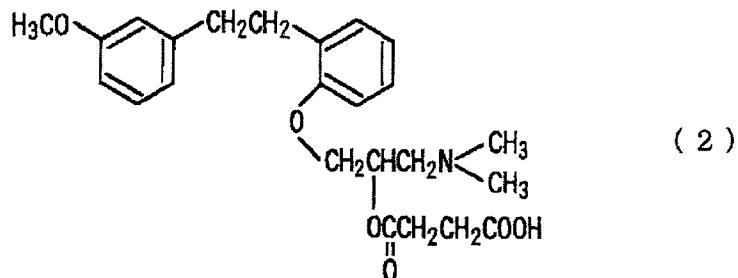
[6]血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が試験動物に投与したときの平

均滞留時間(MRT)である[2]～[5]に記載の血中濃度持続性製剤。

[7]有効成分として、下記(2)で表わされるアミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする[1]～[6]に記載の血中濃度持続性製剤

。

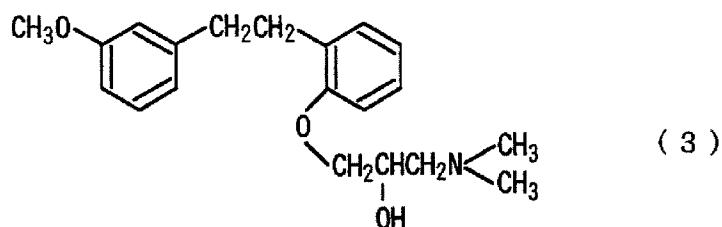
[0014] [化3]



[0015] [8]有効成分として、下記(3)で表わされるアミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする[1]～[6]に記載の血中濃度持続性製剤

。

[0016] [化4]



[0017] [9]有効成分としてのアミノアルコキシビベンジル類が塩酸塩の形態である[7]又は[8]に記載の血中濃度持続性製剤。

[10]血中濃度持続性製剤が、放出制御膜で被覆されているものである[1]～[9]に記載の血中濃度持続性製剤。

[11]血中濃度持続性製剤が、腸溶性製剤、徐放性製剤、パルス放出型製剤又は膨潤型徐放性製剤である[10]に記載の血中濃度持続性製剤。

[12]腸溶性製剤が、腸溶性高分子を含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆したものである[11]に記載の血中濃度持続性製剤。

[13]腸溶性製剤の有効成分の溶出pHがpH5.0～7.0の範囲内に設計されたものである[11]又は[12]に記載の血中濃度持続性製剤。

[14]腸溶性製剤の有効成分の溶出pHがpH5.5に設計されたものである[13]に記載の血中濃度持続性製剤。

[15]腸溶性製剤の有効成分のin vitro溶出速度を回転バスケット法100rpmにより測定した場合、

設定した有効成分の溶出pHを超えない試験液において、2時間後の有効成分の溶出量が10重量%以下であり、

設定した有効成分の溶出pHを超える試験液において、1時間後の有効成分の溶出量が90～100重量%である[11]～[14]に記載の血中濃度持続性製剤。

[16]徐放性製剤が、水不溶性高分子及び水溶性添加剤を含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆したものである[11]に記載の血中濃度持続性製剤。

[17]パルス放出型製剤が、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーを含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆したものである[11]に記載の血中濃度持続性製剤。

[18]膨潤型徐放性製剤が、吸水膨潤性ゲル化剤及び有効成分を含む基錠を、水不溶性高分子を含有してなるフィルム状の放出制御膜で被覆することを特徴とする[11]に記載の血中濃度持続性製剤。

[19]腸溶性製剤、徐放性製剤又はパルス放出型製剤の素製剤が素顆粒である[12]、[16]、[17]に記載の血中濃度持続性製剤。

[20]素顆粒が、球形顆粒または押出顆粒である[19]に記載の血中濃度持続性製剤。

[21]球形顆粒が、マンニトールの球状顆粒を核として薬学的に許容される添加剤とともに形成されるものである[20]に記載の血中濃度持続性製剤。

発明の効果

[0018] 本発明によれば、アミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質

を有効成分とし、有効成分の血中濃度が持続された新規な製剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図1は試験例1記載の日本薬局方第1液中での溶出試験結果を示す。

[図2]図2は試験例1記載の薄めたMcIlvaine緩衝液pH6.8中での溶出試験結果を示す。

[図3]図3は試験例2記載の実施例3における薄めたMcIlvaine緩衝液各種試験液pHでの溶出試験結果を示す。

[図4]図4は試験例3記載の実施例5における溶出試験結果を示す。

[図5]図5は試験例4記載の徐放性製剤及び膨潤型徐放性製剤の溶出試験結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0020] 以下、本発明を詳細に説明する。本発明の製剤は、上記一般式(1)で表わされるアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物よりなる群から選ばれる物質(以下、「有効成分」と略すこともある)を有効成分として含むものである。

[0021] 上記一般式(1)の式中R¹は水素原子; 塩素原子、フッ素原子等のハロゲン原子; メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基等のC₁～C₅のアルコキシ基; ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等のC₂～C₆のジアルキルアミノ基を示す。R²は水素原子; 塩素原子、フッ素原子等のハロゲン原子; メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基等のC₁～C₅のアルコキシ基を示す。R³は水素原子; ヒドロキシル基; -O-(CH₂)₂-COOH、-O-(CH₂)₃-COOH等の-O-(CH₂)_n-COOH(式中、nは1～5の整数を示す); -O-CO-(CH₂)₂-COOH、-O-CO-(CH₂)₃-COOH等の-O-CO-(CH₂)₁-COOH(式中、lは1～3の整数を示す)を示す。R⁴はアミノ基、若しくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ブチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ヘプチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等の炭素数1～8のアルキル基を1～2個有するアミノ基を示すか、又はトリメチレンアミノ基、ペンタメチレンアミノ基、3-カルボキシペンタメチレンアミノ基等の環にカルボキシル基が置

換していてもよい4～6員のポリメチレンアミノ基を表わす。

[0022] 上記一般式(1)に包含される化合物のうち、本発明に好ましく用いられる化合物のいくつかを表1及び表2に示す。

[0023] [表1]

化合物 No.						
	R ¹	R ²	アミノアルコキシ基の位置	R ³	m	R ⁴
1	H	H	2位	H	0	N(CH ₃) ₂
2	H	H	2位	H	1	N(CH ₃) ₂
3	H	H	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
4	H	H	2位	H	3	N(CH ₃) ₂
5	H	H	2位	H	4	N(CH ₃) ₂
6	H	H	2位	H	2	NHCH ₃
7	H	H	2位	H	2	NH ₂
8	H	H	2位	H	2	
9	H	H	2位	H	2	
10	H	H	3位	H	2	N(CH ₃) ₂
11	H	H	4位	H	2	N(CH ₃) ₂
12	3-OCH ₃	H	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
13	4-N(CH ₃) ₂	H	2位	H	1	N(CH ₃) ₂
14	3-OCH ₃	H	2位	OCO(CH ₂) ₂ COOH	1	N(CH ₃) ₂

[0024] [表2]

化合物 No.						
	R ¹	R ²	アミノアルコキシ基の位置	R ³	m	R ⁴
15	3-OCH ₃	H	2位	OH	1	N(CH ₃) ₂
16	3-OCH ₃	H	2位	O(CH ₂) ₂ COOH	1	N(CH ₃) ₂
17	3-F	H	2位	OCO(CH ₂) ₂ COOH	1	N(CH ₃) ₂
18	H	H	2位	OH	1	N(CH ₃) ₂
19	3-Cl	H	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
20	H	5-Cl	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
21	H	3-OCH ₃	2位	H	2	N(CH ₃) ₂

[0025] これらのなかでも、アミノアルコキシ基; $-OCH_2C(R^3)H-(CH_2)_m-R^4$ がフェニル基の2一位に結合している化合物が好ましい。また、R¹は水素原子、C₁～C₅のアルコキシ基、又はC₂～C₆のジアルキルアミノ基が好ましく、R²は水素原子が好ましく、R⁴は少なくとも1個のC₁～C₈のアルキル基を有するアミノ基又はトリメチレン基ないしはペンタメチレン基を有する4～6員のポリメチレンアミノ基であるのが好ましく、mは0～2の整数であることが好ましい。特に好ましいのは、R¹がメトキシ基であり、R²が水素原子であり、R³がヒドロキシル基であり、R⁴がジメチルアミノ基であり、mが1であるN o. 15の化合物(以下、本明細書においてこの化合物を「M-1」と呼ぶ場合がある)及びそのコハク酸エステルであるNo. 14の化合物である。

[0026] 「薬学上許容し得る塩」とは、前述の一般式(1)で示されるアミノアルコキシベンジル類とともに形成される無毒性の塩であれば如何なるものであってもよいが、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸の付加塩; ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、メチルマレイン酸塩、フマル酸塩、アジピン

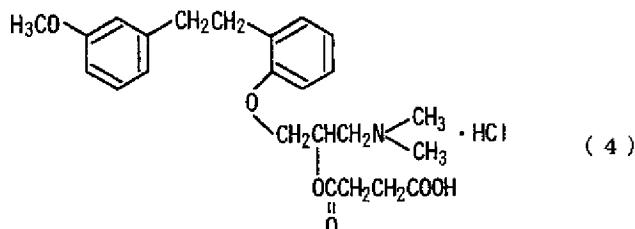
酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩等の有機酸の付加塩；メタノスルホン酸塩、エタノスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、ヒドロキシベンゼンスルホン酸塩、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩等の有機スルホン酸の付加塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸の付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基の付加塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸の付加塩等を挙げることができる。

[0027] 一般式(1)で示されるアミノアルコキシベンジル類のエステルとしては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、グリコール酸、コハク酸、乳酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、アジピン酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、アスコルビン酸、サリチル酸、2-アセトキシ安息香酸、ニコチン酸、イソニコチン酸等の有機酸や硫酸、硝酸、リン酸、炭酸等の無機酸との脱水縮合により得られるエステルを挙げができる。

[0028] また、これらの化合物は、上記塩、エステル以外に、場合によっては水やアルコール等との溶媒和物あるいは水和物であってもよい。

[0029] これらのうちで特に好ましいのは、下記(4)で表わされる(±)-1-[O-[2-(m-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロピル水素スクシナートの塩酸塩である(以下、本明細書において、この物質を「塩酸サルボグレート」ということもある)。

[0030] [化5]



[0031] 上記一般式(1)で表わされるアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得

る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質は公知であり、特開昭58-32847号公報に記載の方法又はそれに準じた方法により容易に合成することができる。

- [0032] 本発明において平均滞留時間(MRT)とは、有効成分を含有した製剤を投与してから、有効成分が体内に滞留する平均時間を指す。
- [0033] 本発明において平均滞留時間MRTとしては、3.0時間以上が挙げられ、好ましくは3.0～24.0時間が挙げられ、より好ましくは3.0～12.0時間が挙げられ、さらに好ましくは3.0～10.0時間が挙げられ、最も好ましくは3.0～6.0時間が挙げられる。
- [0034] 本発明においてTmax(最高血中濃度到達時間)とは、有効成分を含有した製剤を投与してから、有効成分の血漿中濃度が最も高くなるまでの時間を指す。
- [0035] 本発明においてTmaxとしては、1.0～12.0時間が挙げられ、好ましくは1.0～10.0時間が挙げられ、より好ましくは1.0～7.0時間が挙げられ、さらに好ましくは1.0～6.7時間が挙げられ、最も好ましくは1.5～4.5時間が挙げられる。
- [0036] 本発明においてMRTとTmaxの組合せとしては、上記それぞれの組合せの他に、MRTが2.5～3.5時間でTmaxが1.5～3.0時間の製剤、MRTが5.0～6.0時間でTmaxが3.5～4.5時間の製剤、MRTが3.5～4.5時間でTmaxが2.5～3.5時間の製剤が挙げられる。
より具体的には、球形顆粒の腸溶性製剤でMRTが2.5～3.5時間、Tmaxが2.0～3.0時間の製剤、押出顆粒の腸溶性製剤でMRTが2.5～3.5時間、Tmaxが1.5～2.5時間の製剤、パルス放出型製剤でMRTが5.0～6.0時間、Tmaxが3.5～4.5時間の製剤、膨潤型徐放性製剤でMRTが3.5～4.5時間、Tmaxが2.5～3.5時間の製剤が挙げられる。
- [0037] 本発明においてCmax(最高血中濃度)とは、有効成分を含有した製剤を試験動物に投与してから、有効成分の血漿中濃度が最も高くなった値を指す。
- [0038] 本発明においてCmaxとしては、200～15000ng/mLが挙げられ、好ましくは400～10000ng/mLが挙げられ、より好ましくは1500～9000ng/mLが挙げられ、さらに好ましくは2500～6000ng/mLが挙げられ、最も好ましくは4000～6000ng

／mLが挙げられる。

- [0039] 本発明において $t_{1/2}$ （半減期）とは、有効成分の血中濃度が、ある値から半分に減少するのに要する時間を指す。
- [0040] 本発明において $t_{1/2}$ としては、1.0～12.0時間が挙げられ、好ましくは1.5～10.0時間が挙げられ、より好ましくは1.5～5.0時間が挙げられ、さらに好ましくは1.5～3.5時間が挙げられ、最も好ましくは2.0～3.5時間が挙げられる。
- [0041] 本発明においてCmax、Tmax及び $t_{1/2}$ の組合せとしては、上記それぞれの組合せの他に、Cmaxが4500～5500ng／mL、Tmaxが3.5～4.5時間、 $t_{1/2}$ が2.5～3.5時間の製剤、Cmaxが2500～3500ng／mL、Tmaxが3.5～4.5時間、 $t_{1/2}$ が2.5～3.5時間の製剤、Cmaxが4500～5500ng／mL、Tmaxが1.5～2.5時間、 $t_{1/2}$ が1.5～2.5時間の製剤が挙げられる。このような血中動態を示す製剤は、徐放性製剤、腸溶性製剤、パルス放出型製剤、膨潤型徐放性製剤、速放性製剤またはこれらの組合せから成る製剤であることが好ましい。
- [0042] 本発明においてAUC(薬物血中濃度一時間曲線下面積)とは、有効成分を含有した製剤を試験動物に投与し、有効成分の血中濃度の時間経過を表したグラフで描かれる曲線(薬物血中濃度一時間曲線)と、横軸(時間軸)によって囲まれた部分の面積を指す。
- [0043] 本発明においてAUCとしては、2000～15000h／ng／mLが挙げられ、好ましくは3000～12000h／ng／mLが挙げられ、より好ましくは5000～12000h／ng／mLが挙げられ、さらに好ましくは7000～12000h／ng／mLが挙げられ、最も好ましくは9000～11000h／ng／mLが挙げられる。
- [0044] 本発明において試験動物とはイヌが挙げられ、好ましくはビーグル犬が挙げられる。
- [0045] 本発明において試験動物でMRT及びTmaxを測定する場合には、ペンタガストリンや硫酸アトロピンを事前に投与した試験動物を用いることが挙げられる。さらに好ましくは、絶食状態の試験動物を用いることが挙げられる。
- [0046] 本発明において放出制御膜とは、有効成分の溶出速度、溶出時間、溶出部位などを調節するために素製剤を被覆する膜を指す。本発明においては腸溶性高分子を

含有してなる放出制御膜(腸溶性膜)、水不溶性高分子及び水溶性添加剤を含有してなる放出制御膜(徐放性膜)、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーを含有してなる放出制御膜(パルス放出型膜)又は水不溶性高分子を含有してなるフィルム状の放出制御膜(フィルム膜)が挙げられる。

- [0047] 本発明において素製剤とは、腸溶性製剤、徐放性製剤又はパルス放出型製剤において放出制御膜を被覆する前の状態を指し、有効成分及び1種又は2種以上の製剤用添加剤により調製された製剤である。素製剤には、顆粒、錠剤等が含まれる。
- [0048] 本発明において血中濃度持続性製剤とは、腸溶性製剤、徐放性製剤、パルス放出型製剤又は膨潤型徐放性製剤が挙げられる。
- [0049] 本発明において腸溶性製剤とは、腸溶性高分子を含有してなる放出制御膜(腸溶性膜)で素製剤を被覆する製剤が挙げられる。好ましくは、有効成分をpH5.0～7.0の範囲内で溶出するように設計した製剤が挙げられ、より好ましくはpH5.0～6.0で溶出するように設計した製剤が挙げられ、さらに好ましくはpH5.5で溶出するよう設計した製剤が挙げられる。
- [0050] 本発明において腸溶性高分子とは、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220824(HP50)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220731(HP55)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース又は酢酸フタル酸セルロース等が挙げられる。好ましくは、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220824(HP50)又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220731(HP55)が挙げられる。
- [0051] ここで、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーとは、メタクリル酸及びアクリル酸エチルからなる共重合体であって、その混合割合が約1:1の共重合体が挙げられる。例えば、オイドラギットLD(デグサ社製)が挙げられる。好ましくは、オイドラギットL100-55又はL30D-55(デグサ社製)が挙げられ、特に好ましくはオイドラギットL30D-55が挙げられる。

- [0052] また、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーとは、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルからなる共重合体であって、その混合割合が約1:2～1:1の共重合体であるオイドラギットL100(デグサ社製)や、約1:3～1:2の共重合体であるオイドラギットS100(デグサ社製)が挙げられる。
- [0053] これらの腸溶性高分子は、そのいずれかを単独で使用することができるほか、必要により2種以上を混合して使用することもできる。
- [0054] 本発明の腸溶性膜には、前記の腸溶性高分子以外に製剤用添加剤、水不溶性高分子及び水溶性添加剤等を1種又は2種以上用いることができる。
- [0055] 本発明において製剤用添加剤とは、本発明の目的を損わない範囲内において通常使用される添加剤が挙げられる。このような添加剤としては、薬学的に許容され、添加剤として使用される各種添加剤であれば特に制限されない。かかる添加剤としては例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、凝集防止剤、可塑剤、滑沢剤等が挙げられる。
- [0056] 賦形剤としては乳糖、白糖、デンプン、軽質無水ケイ酸などのケイ酸類又は結晶セルロース等を挙げることができる。
- [0057] 結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、セラック、アラビアゴム末、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン又はポリビニルアルコール等を挙げることができる。
- [0058] 崩壊剤としてはカンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルメロース、カルボキシメチルスターーチナトリウム、ポビドン、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム又は低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等を挙げることができる。
- [0059] 安定化剤としては、アスコルビン酸、クエン酸、マレイン酸、酒石酸又はフマル酸等を挙げることができる。
- [0060] 凝集防止剤としては、タルク、軽質無水ケイ酸等のケイ酸類又はメタケイ酸アルミニ酸マグネシウム等を挙げることができる。
- [0061] 可塑剤としては、クエン酸トリエチル、グリセリン、プロピレングリコール、ポリソルベ

ート、マクロゴール又はモノステアリン酸グリセリン等を挙げることができる。

- [0062] 滑沢剤としては、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸塩又はポリエチレングリコール等を挙げることができる。
- [0063] なお、これらの添加剤の添加理由は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、凝集防止剤、可塑剤、滑沢剤等の使用用途に限定されるものではない。
- [0064] これらの製剤用添加剤およびその使用量は特に限定されないが、例えば、製剤全質量に対して、賦形剤は0～99重量%、結合剤は0～40重量%、崩壊剤は0～20重量%、安定化剤は0～10重量%、滑沢剤は0～5重量%程度の割合で用いることができる。
- [0065] 本発明において水不溶性高分子としては、エチルセルロース、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー、カルメロースナトリウム(纖維素グリコール酸ナトリウム)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、アラビアゴム、トラガント、アルギン酸プロピレンゲリコールエステル、カンテン末、ゼラチン、澱粉類、加工澱粉、油脂、リン脂質(レシチン)又はグルコマンナン等が挙げられる。好ましくは、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、エチルセルロース又はアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー等が挙げられる。
- [0066] ここで、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマーとは、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル及びメタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルからなる共重合体であって、その混合割合が約1:2:0.1もしくは1:2:0.2の共重合体が挙げられる。例えば、オイドラギットRS(デグサ社製)が挙げられ、好ましくは、オイドラギットRS100、RL100、RSPO、RLPO、RS30D又はRL30D(デグサ社製)、特に好ましくは、オイドラギットRS100、RL100、RSPO又はRLPOが挙げられる。
- [0067] 本発明において水溶性添加剤としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルボキシメチルエチルセルロース、プルラン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、アミノアルキルメ

タアクリレートコポリマーE又はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等が挙げられる。好ましくは、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、カルボキシメチルエチセルロース、メチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロース等を挙げることができる。

- [0068] 本発明の腸溶性製剤の製造方法は特に限定されないが、例えば、腸溶コーティング液を作製し、素製剤にこの腸溶コーティング液を噴霧しながらコーティングする方法により腸溶性膜を素製剤に被覆し、腸溶性製剤を製造することができる。
- [0069] ここで腸溶コーティング液とは、腸溶性高分子及び製剤用添加剤等の腸溶性膜を構成する成分を溶媒に溶かした液体である。ここで腸溶コーティング液の溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素又はそれらの混合物が挙げられるが、好ましくは水、アルコール類又は水とアルコール類の混合物が挙げられる。
- [0070] 腸溶性膜のコーティング法としては、通常の流動層コーティング法、パンコーティング法又は転動流動層コーティング法等の当業者に慣用の方法で行うことができる。
- [0071] 素製剤への腸溶性膜の被膜量は特に限定されないが、素製剤に対して5～100重量%が挙げられ、好ましくは5～70重量%、特に好ましくは10～30重量%が挙げられる。
- [0072] 本発明の腸溶性製剤において設定したpHとは、腸溶性膜が溶解し、腸溶性製剤から有効成分の溶出が開始するpHを指す。
- [0073] 腸溶性製剤の有効成分が溶出するpHとしての設定はpH5.0～7.0の範囲であればよいが、好ましくは5.0～6.0が挙げられ、より好ましくは5.5が挙げられる。溶出するpHをpH5.0～7.0に設定する方法としては、市販の腸溶性高分子を用いることが挙げられる。市販の腸溶性高分子は、腸溶性膜を作製した際、溶出するpHごとに規格が分けられている。例えばオイドラギットL30D-55を用いるとpH5.5で溶出する腸溶性膜が、オイドラギットSを用いるとpH7.0で溶出する腸溶性膜が得られる。また、複数の腸溶性高分子を組み合わせて、溶出するpHを調整してもよい。なお、溶出するpHをpH5.0～7.0に設定する手法はこれらに限定されるものではない。
- [0074] 本発明において有効成分の生体外(in vitro)での溶出速度とは、第十四改正日

本薬局方溶出試験法に基づき、in vitroにおいて試験液中で有効成分の溶出する時間を測定したものである。ここで試験液とは、日本薬局方崩壊試験法第1液、日本薬局方崩壊試験法第2液及びMcIlvaine緩衝液等が挙げられるがこれに限定されるものではない。ここで測定方法としては、回転バスケット法、パドル法又は崩壊試験装置法が挙げられるが、好ましくは回転バスケット法が挙げられる。

- [0075] 本発明において腸溶性製剤に含有される有効成分の生体外での溶出速度を回転バスケット法100rpmにより測定した場合、設定したpHを超える試験液においては、1時間後の有効成分の溶出量が90～100重量%であることが挙げられる。好ましくは20分後の有効成分の溶出量が70～100重量%であり、さらに好ましくは20分後の有効成分の溶出量が80～100重量%であり、特に好ましくは20分後の有効成分の溶出量が90～100重量%の場合が挙げられる。ここで、設定したpHを超える試験液とは、腸溶性製剤から有効成分の溶出が開始するpHよりもアルカリ側の試験液のことを指す。
- [0076] これに対して、設定したpHを超えない試験液においては、2時間後の有効成分の溶出量が10重量%以下の場合が挙げられる。
- [0077] ここで、設定したpHを超えない試験液とは、腸溶性製剤から有効成分の溶出が開始するpHよりも酸性側の試験液のことを指す。
- [0078] ここで、設定したpHにおける溶出速度は、設定したpHを超える試験液及び設定したpHを超えない試験液のどちらの条件にも一致しないことが条件として挙げられる。
- [0079] これを生体内に当てはめると、消化管内のpHは一般的に胃内が1～2、小腸内は4～5、大腸内は7～8と言われており、下部消化管にいくに従いpHは上昇する。ここで、本発明の腸溶性製剤は、溶出を開始するpHの消化管部位に到達すると有効成分が溶出を開始し、それより下部の消化管に移動すれば有効成分の溶出は促進する。しかし、溶出を開始するpHの消化管部位よりも上部の消化管部位では、実質上溶出はみられない。
- [0080] 本発明において徐放性製剤とは、水不溶性高分子及び水溶性添加剤を含有してなる放出制御膜(徐放性膜)で素製剤を被覆する製剤が挙げられる。徐放性製剤の別の特徴としては、水不溶性高分子及び水溶性添加剤からなるマトリックス中に有効

成分が分散し含有される製剤である。

- [0081] ここで水不溶性高分子及び水溶性添加剤としては、上記に記載の水不溶性高分子及び水溶性添加剤と同様のものが挙げられる。
- [0082] 本発明において、水不溶性高分子及び水溶性添加剤の徐放性膜中における配合比率は特に限定されないが、徐放性膜に対して、水不溶性高分子の割合が10～90重量%が挙げられ、好ましくは30～80重量%、特に好ましくは45～65重量%が挙げられる。また、徐放性膜に対する水溶性添加剤の比率は0.5～50重量%が挙げられ、好ましくは1～30重量%、より好ましくは5～15%が挙げられる。
- [0083] 本発明の徐放性膜には、水不溶性高分子及び水溶性添加剤以外に、製剤用添加剤を1種又は2種以上用いることができる。
- [0084] ここで製剤用添加剤としては上記に記載の製剤用添加剤と同様のものが挙げられる。
- [0085] 製剤用添加剤の使用量は特に限定されないが、50重量%以下で配合するのが好ましい。
- [0086] 本発明の徐放性製剤の製造方法は特に限定されないが、徐放コーティング液を作製し、素製剤にこの徐放コーティング液を噴霧しながらコーティングする方法により徐放性膜を素製剤に被覆し、徐放性製剤を製造することができる。
- [0087] ここで徐放コーティング液とは、水不溶性高分子、水溶性添加剤及び製剤用添加剤等の徐放性膜を構成する成分を溶媒に溶かした液体である。
- [0088] ここで徐放コーティング液の溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素又はそれらの混合物が挙げられるが、好ましくは水、アルコール類又は水とアルコール類の混合物が挙げられる。
- [0089] 徐放性膜のコーティング法としては、通常の流動層コーティング法、パンコーティング法又は転動流動層コーティング法等の当業者に慣用の方法で行うことができる。
- [0090] 素製剤への徐放性膜の被膜量は特に限定されないが、素製剤に対して5～100重量%が挙げられ、好ましくは5～70重量%、特に好ましくは10～30重量%が挙げられる。

- [0091] 本発明においてパルス放出型製剤とは、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーを含有してなる放出制御膜(パルス放出型膜)で素製剤を被覆する製剤が挙げられる。パルス放出型製剤の別の特徴としては、胃内のようなpHの低い領域では薬物を放出せず、小腸及び大腸のようなpHの比較的中性に近い領域において被膜が徐々にゲル化し、一定時間後に被膜全体がゲル化されたと同時に短時間に薬物を100%放出する製剤が挙げられる。
- [0092] ここでアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーとしては、上記に記載のアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーと同様のものが挙げられる。
- [0093] 本発明において、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーのパルス放出型膜中における配合比率は特に限定されないが、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー1重量部に対してメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーが0.2～10重量部が挙げられ、好ましくは0.3～8重量部、特に好ましくは0.3～5重量部が挙げられる。
- [0094] 本発明のパルス放出型膜には、前記のアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー以外に、水不溶性添加剤及び製剤用添加剤を1種又は2種以上使用することができる。
- [0095] ここで、水不溶性添加剤としては、タルク、軽質無水ケイ酸等のケイ酸類、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ワックス又はステアリン酸等が挙げられるがこれらに限定されるものではない。水不溶性添加剤の使用量は特に限定されないが、例えば両共重合体1重量部に対して5重量%以下が挙げられ、好ましくは3重量%以下、特に好ましくは1重量%以下が挙げられる。
- [0096] ここで製剤用添加剤としては上記に記載の製剤用添加剤と同様のものが挙げられ

る。製剤用添加剤の使用量は特に限定されないが、凝集防止剤の使用量については、好ましくは両共重合体1重量部に対し50～100重量%が挙げられる。

- [0097] 本発明のパルス放出型製剤の製造法は特に限定されないが、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー及び水不溶性添加剤のパルス放出型膜を構成する成分を溶媒に溶かしたパルス放出型コーティング液を作製し、素製剤にこのパルス放出型コーティング液をコーティングする方法によりパルス放出型膜を素製剤に被覆し、パルス放出型製剤を製造することができる。
- [0098] ここで、パルス放出型コーティング液の溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素又はそれらの混合物が挙げられるが、好ましくはアルコール類又はアルコール類と水の混合物であり、特に好ましくは無水エタノール又は無水エタノールと水との混合物が挙げられる。
- [0099] パルス放出型製剤のコーティング法としては、通常の流動層コーティング法、パンコーティング法又は転動流動層コーティング法等の当業者に慣用の方法で行うことができる。
- [0100] 素製剤へのパルス放出型膜の被膜量は特に限定されないが、素製剤に対して20～300重量%が挙げられ、好ましくは50～200重量%、特に好ましくは80～150重量%が挙げられる。
- [0101] 本発明の腸溶性製剤、徐放性製剤及びパルス放出型製剤の剤形は経口投与用の固体製剤であれば特に限定されないが、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、カプセル剤などの形態で調製が可能である。好ましくは錠剤、顆粒剤及びカプセル剤が挙げられ、特に好ましいのは顆粒剤及びカプセル剤が挙げられる。また、この顆粒剤をカプセルに充填しカプセル剤としても良い。
- [0102] 本発明において素顆粒とは、腸溶性製剤、徐放性製剤及びパルス放出型製剤の素製剤の一種であり、放出制御膜を被覆する前の顆粒を指す。
- [0103] 素顆粒の製造方法としては例えば、湿式造粒法などが挙げられる。例えば押し出し造粒法(スクリュー押し出し造粒装置、ロール押し出し式造粒装置等による)、転動造

粒法(回転ドラム型造粒装置、遠心転動型造粒装置等による)、流動層造粒法(流動層造粒装置、転動流動層造粒装置等による)、攪拌造粒法(攪拌造粒装置等による)等が挙げられる。これら的方法を1種類又は2種類以上組み合わせても良い。

- [0104] 本発明の素顆粒としては、球形顆粒又は押出顆粒を用いることが好ましい。
- [0105] 本発明において球形顆粒とは、核を用いて造粒された素顆粒である。
- [0106] ここで核とは、一般的な結晶性賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、スクロース、セルロース等を球形の顆粒状(球状顆粒)にしたものである。結晶性賦形剤のうち特にマンニトールが好ましい。核の粒径としては50～1000 μ mが挙げられ、好ましくは100～600 μ m、より好ましくは300～500 μ mが挙げられる。ここで、核の粒径は、目的とする粒径に目開きを設定した篩により篩過するふるい分け法により規定することが可能である。

核は一般的に市販されているものを使用してもよく、例えばノンパレル108(フロント産業)等を使用することができる。この核に賦形剤、結合剤、水等からなる結合剤溶液を噴霧しながら、有効成分と1種又は2種以上の製剤用添加剤との混合物を繰り返し振りかけた後、乾燥、篩過を経て球形顆粒を得ることができる。得られた球形顆粒をそのまま用いてもよいが、さらなる造粒過程を施してもよい。

- [0107] 押出顆粒とは押し出し造粒法により造粒された素顆粒である。押出顆粒を製造する場合、賦形剤、結合剤、本有効成分に水、溶媒等を添加して練合する。この練合物を押し出し造粒し、マルメライザーなどの整粒機で整粒した後、乾燥、篩過を経て押出顆粒を得ることができる。ただし、マルメライザーなどによる処理は、除外しても良い。
- [0108] 本発明において、素顆粒の篩過に用いる篩の目開きは、100～2000 μ mが挙げられ、好ましくは300～1500 μ m、より好ましくは500～1180 μ mが挙げられる。
- [0109] 本発明において膨潤型徐放性製剤とは、吸水膨潤性ゲル化剤および有効成分を含む基錠に、水不溶性高分子を含有してなるフィルム状の放出制御膜(フィルム膜)で被覆されている錠剤を指す。
- [0110] 本発明において基錠とは、吸水膨潤性ゲル化剤及び有効成分を含む錠剤であり、水を含むと膨潤するように設計された錠剤である。

- [0111] ここで、吸水膨潤性ゲル化剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体乳濁液、プルラン、コラーゲン、カゼイン、寒天、アラビアゴム、カルメロースナトリウム又はメチルセルロース等が挙げられる。また、これらの吸水膨潤性ゲル化剤を1種又は2種以上を混合して用いることができる。
- [0112] 基錠には、吸水膨潤性ゲル化剤及び有効成分以外に製剤用添加剤を1種又は2種以上配合することができる。ここで製剤用添加としては、上記に記載の製剤用添加と同様のものが挙げられる。
- [0113] 吸水膨潤性ゲル化剤の配合量は、使用するゲル化剤の種類や製剤用添加剤の種類にもよるが、基錠当り、10重量%以上が挙げられ、好ましくは20重量%以上が挙げられる。
- [0114] 本発明のフィルム膜には、水不溶性高分子以外に水溶性添加剤、製剤用添加剤、胃溶性コーティング剤及び膨潤透水性の高分子物質を1種又は2種以上使用することができる。ここで、水不溶性高分子、水溶性添加剤及び製剤用添加剤としては、上記に記載の水不溶性高分子、水溶性添加剤及び製剤用添加剤と同様のものが挙げられる。
- [0115] なお、フィルム膜に使用される水不溶性高分子及び水溶性添加剤としては、好ましくはエチルセルロース単独及びエチルセルロースとヒプロメロースの組み合わせが挙げられ、より好ましくはエチルセルロースとヒプロメロースの組み合わせが挙げられる。
- [0116] 胃溶性コーティング剤としては、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート又はアミノアルキルメタクリレートコポリマーE等が挙げられる。
- [0117] 膨潤透水性の高分子物質としては、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS等が挙げられる。
- [0118] 水溶性添加剤、製剤用添加剤、胃溶性コーティング剤及び膨潤透水性の高分子物質の使用量は特に限定されないが、50重量%以下で配合するのが好ましい。
- [0119] 本発明の膨潤型徐放性製剤の製造方法としては特に限定されないが、湿式法あるいは乾式法により基錠を作製し、次いでフィルムコーティング液を作成し、基錠にこのフィルムコーティング液をコーティングする方法によりフィルム膜を基錠に被覆し、膨

潤型徐放性製剤を製造することができる。

- [0120] ここで、フィルムコーティング液とは、水不溶性高分子、水溶性添加剤、製剤用添加剤、胃溶性コーティング剤及び膨潤透水性の高分子物質等のフィルム膜の成分を有機溶剤に溶解した液体である。
- [0121] 有機溶剤としては、アセトン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル又はアルコール類(エタノール、イソプロピルアルコールなど)が挙げられ、好ましくはエタノール、ジクロロメタン、酢酸エチルが挙げられる。これら有機溶剤を混合して用いてもよく、また30%程度まで水を加えてもよい。
- [0122] フィルム膜のコーティング法としては、当業者に慣用のパンコーティング法が挙げられ、コーティング方式はスプレー法が好ましく、自動または手動のいずれの方式であっても良い。
- [0123] フィルム膜の被膜量は特に限定されないが、基剤に対して0.1～30重量%が挙げられ、好ましくは0.5～20重量%、特に好ましくは1～10重量%が挙げられる。
- [0124] 本発明の腸溶性製剤、徐放性製剤、パルス放出型製剤又は膨潤型徐放性製剤に含まれる有効成分の含有量は特に限定されないが、製剤の全質量に対して0.1～80重量%程度であり、好ましくは0.5～70重量%程度である。
- [0125] 本発明の経口投与製剤は医薬として有用であり、具体的には、慢性動脈閉塞症の治療剤、慢性動脈閉塞症に伴う、潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善剤、間歇性跛行の改善剤、虚血性脳血管障害における血栓・塞栓形成の抑制剤、糖尿病患者の脳梗塞再発予防剤、带状疱疹後神経痛に伴う疼痛の軽減剤として使用することができる。
- [0126] 本発明の経口投与製剤の投与量は患者の年齢、健康状態、体重などの条件、同時に投与される医薬がある場合にはその種類や投与頻度などの条件、あるいは所望の効果の性質等により適宜決定することができる。一般的には、有効成分の1日投与量は0.5～50mg/kg体重、通常1～30mg/kg体重であり、一日あたり1回あるいはそれ以上投与することができる。

実施例

- [0127] 以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、その要旨を超えない限り

以下に限定されるものではない。なお、以下で使用した塩酸サルポグレラートは特開昭58-32847号公報に記載の方法に準じて製造したものである。

[0128] 製造例

球形顆粒製造の際の核選定

白糖・デンプン球状顆粒(ノンパレル101、フロイント産業)及び精製白糖球状顆粒(ノンパレル103、フロイント産業)を球形顆粒の核として用いた場合には安定化剤と配合した際に着色が認められた。

また粒径300~500 μm の結晶セルロース(粒)であるセルフィアCP-305(旭化成ケミカルズ)400gを遠心転動造粒コーティング装置(グラニュレックスGX-20、フロイント産業)に仕込み、ポリビニルアルコール12g、酒石酸6g及び精製水282gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルポグレラート400gを添加し粉末被覆造粒し、流動乾燥させた。その後、目開き355~850 μm の篩で篩過し素顆粒Iを得た。この素顆粒I360gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、ポリビニルアルコール11.52g、酒石酸5.76g及び精製水270.72gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルポグレラート360gを添加し粉末被覆造粒し流動乾燥させた。その後、目開き500~1180 μm の篩で篩過し素顆粒IIを得た。この素顆粒II600gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、エチルセルロース水分散液(アクアコートECD、FMC社製)238.2g、クエン酸トリエチル23.8g、微粉碎タルク14.3g、ヒプロメロース2910 10.8g及び精製水369.0gからなる徐放コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き500~1180 μm の篩で篩過し、結晶セルロース(粒)(セルフィアCP-305)を核として徐放性顆粒を得た。

結晶セルロース(粒)(セルフィアCP-305)を核とした徐放性顆粒について評価した結果、コーティングの際に素顆粒IIが壊れ、粉化したと考察される500 μm 以下の粒子が3.2重量%確認された。一方、500 μm 以下の粒子の混入を低減させるために粉化を抑制しながらコーティングした場合においては、1180 μm 以上の粒子が10重量%以上と多く得られた。このように結晶セルロース(粒)を球形顆粒の核とした場合には、顆粒として十分な強度が得られないことが明らかになった。

一方、マンニトール球状顆粒(ノンパレル108、フロイント産業)を球形顆粒の核とし

て用いた場合には、上記と同様のコーティング操作を行った後でも $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒子は0重量%であり $1180\text{ }\mu\text{m}$ 以上の粒子は0.3重量%であった。このようにマンニトール球状顆粒を球形顆粒の核として用いた場合には、十分な強度を有する顆粒を得ることができることが明らかになった。

そのため以下の実施例においてはマンニトール球状顆粒を球形顆粒の核として用いた。

[0129] 実施例1

粒径 $355\sim500\text{ }\mu\text{m}$ のノンパレル108(フロイント産業)397.2gを遠心転動造粒コーティング装置(グラニュレックスGX-20、フロイント産業)に仕込み、ポリビニルアルコール7.67g、酒石酸3.83g及び精製水180.2gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルポグレラート397.2gを添加し粉末被覆造粒し、流動乾燥させた後、目開き $355\sim850\text{ }\mu\text{m}$ の篩で篩過し素顆粒Aを得た。

この素顆粒A380gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、ポリビニルアルコール6.14g、酒石酸3.07g及び精製水144.2gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルポグレラート378.9gを粉末被覆造粒し、流動乾燥させた後、目開き $500\sim180\text{ }\mu\text{m}$ の篩で篩過し素顆粒Bを得た。

この素顆粒B740gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、エチルセルロース分散液269.0g、クエン酸トリエチル26.9g、微粉碎タルク12.6g、ヒプロメロース2910(TC-5E、信越化学工業)11.7g、及び精製水392.6gからなる徐放コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き $500\sim1180\text{ }\mu\text{m}$ の篩で篩過しコーティング顆粒を得た。この顆粒832gに微粉碎タルク5.2gを混合し、通風乾燥機で 60°C の条件で1時間キュアリングし徐放性顆粒を得た。この徐放性顆粒161mgを2号HPMCカプセルに充填し、徐放性製剤を得た。

[0130] 実施例2

実施例1と同様の方法により得られた素顆粒B710gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、オイドラギットL30D-55 421.8g、クエン酸トリエチル12.5g、微粉碎タルク12.5g及び精製水419.6gからなる腸溶コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き $500\sim1180\text{ }\mu\text{m}$ の篩で篩過

しコーティング顆粒を得た。この顆粒840. 5gに微粉碎タルク5. 1gを混合し、腸溶性顆粒を得た。この腸溶性顆粒165. 8mgを2号HPMCカプセルに充填し、腸溶性製剤を得た。ここで、設定したpHは5. 5とした。

[0131] 実施例3

実施例1と同様の方法により得られた素顆粒B720gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、オイドラギットS 94. 5g、無水エタノール1227. 9g、クエン酸トリエチル19. 2g、タルク93. 8g及び精製水70. 7gからなる腸溶コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き500～1180 μmの篩で篩過し腸溶性顆粒を得た。この腸溶性顆粒175mgを2号HPMCカプセルに充填し、腸溶性製剤を得た。ここで、設定したpHは7. 0とした。

[0132] 実施例4

実施例1と同様の方法により得られた素顆粒B700gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、オイドラギットL100-55 35. 0g、オイドラギットRSP O 122. 4g、クエン酸トリエチル35. 0g、タルク157. 4g、無水エタノール2314. 2g及び精製水257. 0gからなるコーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、篩過し粒径500～1180 μmのコーティング顆粒を得た。さらにこの顆粒700gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、オイドラギットL100-55 23. 3g、オイドラギットRSPO 81. 6g、クエン酸トリエチル23. 3g、タルク104. 9g、無水エタノール1542. 2g及び精製水171. 3gからなるコーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き500～1180 μmの篩で篩過しパルス放出型顆粒を得た。この顆粒271. 8mgを1号HPMCカプセルに充填し、パルス放出型製剤を得た。

[0133] 実施例5

塩酸サルポグレート1000. 0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LH-11、信越化学工業)200. 0gを攪拌造粒機(VG-10、パウレック)に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース36. 0g、酒石酸18. 0g及び精製水546. 0gからなる結合液を用いて練合し、練合物を押出造粒機(DG-L1、不二パウダル、スクリーン径0. 8mm)にて押出造粒し、マルメライザー(Q-230、不二パウダル)で整粒した後、流動層造

粒装置(MP-01、パウレック)で流動乾燥させ、目開き500～1180 μmの篩で篩過し素顆粒Cを得た。この素顆粒C580gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、オイドラギットL30D-55 496.7g、クエン酸トリエチル14.8g、タルク14.8g及び精製水494.0gからなる腸溶コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き500～1180 μmの篩で篩過しコーティング顆粒を得た。この顆粒738.0gにタルク4.5gを混合し、腸溶性顆粒を得た。この腸溶性顆粒165.0mgを2号HPMCカプセルに充填し、腸溶性製剤を得た。ここで、設定したpHは5.5とした。

[0134] 実施例6

塩酸サルポグレラート10.0g、メトローズ90SH-100SR(信越化学工業)2.1g、ヒプロメロース2910(TC-5RW、信越化学工業)2.0g、軽質無水ケイ酸0.15g、予め粉碎した酒石酸0.15g及びステアリン酸マグネシウム0.6gを混合し、ロータリープレス(コレクト12HUK、菊水製作所)にて1錠あたり150mg、錠剤径8.0mmシングルRで基錠を製錠した。この基錠5.4gにダミー錠を加えて1000gとしてパンコーチャー(HC-LABO、フロイント産業)に仕込み、エチルセルロース(STD10プレミアム、ダウケミカル)とヒプロメロース2910が1対1で固形分濃度が7.4重量%となるよう、無水エタノールと精製水が8対2の混液に溶解させ、このコーティング溶液を噴霧し、基錠1錠に対しエチルセルロース及びヒプロメロース2910が3.75mgコートされるよう操作し、1錠あたり157.5mgの膨潤型徐放性製剤を得た。

[0135] 比較例1

粒径355～500 μmのノンパレル108(フロイント産業)397.2gを遠心転動造粒コーティング装置(グラニュレックスGX-20、フロイント産業)に仕込み、ポリビニルアルコール7.64g、酒石酸3.82g及び精製水179.5gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルポグレラート397.2gを添加し粉末被覆造粒し、流動乾燥させた後、目開き355～850 μmの篩で篩過し素顆粒Dを得た。

素顆粒D370gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、ポリビニルアルコール6.26g、酒石酸3.13g及び精製水147.1gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルポグレラート368.9gを粉末被覆造粒し、流動乾燥させた後、目開き500～1180

μ mの篩で篩過し素顆粒Eを得た。

この素顆粒E135. 8mgを2号HPMCカプセルに充填し、速放性製剤を得た。

[0136] 比較例2

田辺三菱製薬株式会社より市販されているアンプラーク錠100mgを普通錠として用いた。

[0137] 試験例1

実施例2、実施例4、比較例1及び比較例2記載の各製剤について、日本薬局方第1液pH1. 2を用いて溶出試験を実施した(図1)。また実施例2及び実施例4記載の各製剤について、薄めたMcIlvaine緩衝液pH6. 8を用いて溶出試験を実施した(図2)。

なお、溶出試験は第十四改正日本薬局方溶出試験法に準じて行い、試験液温度37°C、試験液900mL、N=3で行った。

日本薬局方第1液pH1. 2において、比較例1(□)及び比較例2(*)に記載の製剤では有効成分が速やかに溶出しているのに比べ、実施例2(○)及び4(△)に記載の製剤では有効成分は120分後においても溶出していなかった(図1)。一方、McIlvaine緩衝液pH6. 8において、実施例2(○)に記載の製剤では有効成分は速やかに溶出していた(図2)。また、実施例4(△)に記載の製剤では一定時間経過後に有効成分の溶出を開始していた(図2)。

これらの結果より、実施例2に記載の製剤は腸溶性製剤であり、実施例4に記載の製剤はパルス放出型製剤であることが明らかとなった。

[0138] 試験例2

実施例3記載の製剤について、薄めたMcIlvaine緩衝液のpHを4. 0(○)、6. 0(△)、6. 8(□)及び7. 8(*)とした試験液を用いて溶出試験を実施した(図3)。

設定したpHを超えない試験液(pH4. 0、6. 0及び6. 8)では120分後の有効成分の溶出率が10%未満であるのに対し、設定したpHを超える試験液(pH7. 8)では、ラグタイムの後、速やかに有効成分が溶出していた。

この結果より、実施例3に記載の製剤は腸溶性製剤であることが明らかとなった。

[0139] 試験例3

実施例5記載の製剤について、0.1mol/L塩酸(○)及び薄めたリン酸塩緩衝液pH6.8(△)を用いて溶出試験を実施した(図4)。

試験例1記載の実施例2と同様に、設定したpHを超えない試験液である0.1mol/L塩酸では有効成分は120分後においても溶出していなかったが、設定したpHを超える試験液である、薄めたリン酸塩緩衝液pH6.8では有効成分は速やかに溶出していた。

この結果より、実施例5記載の製剤は腸溶性製剤であることが明らかとなった。

[0140] 試験例4

実施例1記載の製剤について薄めたMcIlvaine緩衝液pH6.8、回転バスケット法100rpm(○)で、実施例6記載の製剤について薄めたMcIlvaine緩衝液pH6.8、パドル法50rpm(△)及び日本薬局方第1液pH1.2、パドル法50rpm(□)において溶出試験を実施した(図5)。

いずれの場合においても、6～12時間でおよそ100%の有効成分が溶出していた。この結果より、実施例1及び実施例6に記載の製剤は徐放性製剤であることが明らかとなった。

[0141] 試験例5

試験動物における薬物動態試験

ビーグル犬雄6匹に対し、硫酸アトロピン及びペニタガストリンで消化管調整を行い、絶食下で製剤を経口投与して薬物動態試験を実施した。

実施例1～6及び比較例1～2記載の製剤を、試験動物に経口投与(100mg/bdy)したときの未変化体及び代謝物(M-1)の濃度推移を測定した。その結果を表3(未変化体に関する薬物動態パラメータ)及び表4(代謝物M-1に関する薬物動態パラメータ)に示す。

比較例1又は2の製剤を投与した際には、いずれも急激に有効成分の血漿中濃度が増加し、その後速やかに消失した。実施例1～6に記載の製剤は、従来の製剤である比較例2と比較すると、全ての製剤においてCmaxの低下、Tmax及びMRTの延長が認められた。

このことから実施例1～6の製剤が従来の製剤に比べて、有効成分の急激な上昇を

抑え、長時間に渡って血漿中濃度が持続できる製剤であることが明らかとなった。

以上のことから実施例1～6の製剤は、従来の製剤よりも長時間持続型で投与回数を減らした製剤となることが期待できる。

また、実施例1～6のうち、実施例2、4、5及び6についてはAUC_{0-24h}が比較例2と同等であり、有効成分の血漿中濃度を持続しながらも、吸収効率を低下させないことが明らかとなった。

これらの結果より、実施例1～6のうちでも、実施例2、4、5及び6がより好ましい製剤であることが明らかとなった。

腸溶性製剤である実施例2、3及び5について、設定したpHの側面から検討すると、上記の理由より、塩酸サルポグレラートを腸溶性製剤化する場合には、設定したpHを5.5にすることが好ましいことが明らかとなった。

[0142] [表3]

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (h/ng/mL)	t _{1/2} (h)	MRT (h)
実施例 1	422.7	6.7	3652.7	4.5	7.8
実施例 2	4950.8	2.3	10213.2	2.0	3.1
実施例 3	1955.6	5.0	7112.4	2.5	5.9
実施例 4	2894.9	4.3	9883.2	2.7	5.4
実施例 5	5195.1	1.9	9138.6	2.0	3.0
実施例 6	2931.6	2.8	10155.9	1.5	3.8
比較例 1	9939.8	0.4	13671.5	2.0	1.4
比較例 2	8027.6	0.5	10129.8	1.6	1.4

[0143] [表4]

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (h/ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
実施例 1	13.7	6.3	169.8	11.7	9.5
実施例 2	174.4	3.3	659.1	2.0	4.5
実施例 3	99.4	5.0	460.1	2.2	6.3
実施例 4	83.6	5.3	486.0	2.1	6.4
実施例 5	117.4	3.3	510.9	1.9	4.5
実施例 6	93.7	4.0	512.2	2.1	5.0
比較例 1	201.1	0.5	686.7	2.1	2.9
比較例 2	202.8	0.8	649.1	2.6	2.9

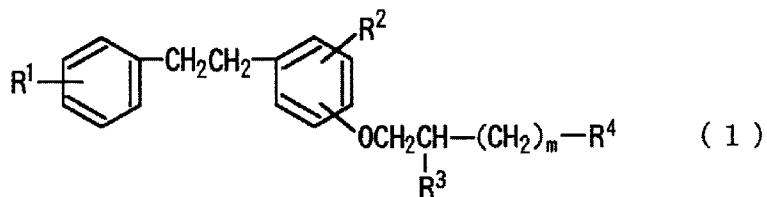
産業上の利用可能性

- [0144] 本発明によれば、アミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とし、血中濃度が持続された新規な製剤を提供することができる。
- [0145] この出願は、日本で出願された特願2007-291570を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

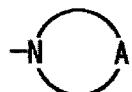
[1] 下記一般式(1)で表わされるアミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする、血中濃度持続性製剤。

[化1]



[式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₅のアルコキシ基、又はC₂～C₆のジアルキルアミノ基を表わし、R²は水素原子、ハロゲン原子又はC₁～C₅のアルコキシ基を表わし、R³は水素原子、ヒドロキシル基、-O-(CH₂)_n-COOH(式中、nは1～5の整数を表わす。)、又は-O-CO-(CH₂)_l-COOH(式中、lは1～3の整数を表わす。)を表わし、R⁴は-N(R⁵)(R⁶)(式中、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立して水素原子又はC₁～C₈のアルキル基を表わす。)又は

[化2]



(式中、Aはカルボキシル基で置換されていてもよいC₃～C₅のアルキレン基を表わす。)を表わし、mは0～5の整数を表わす。]

[2] 血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が3.0時間以上のものである請求項1に記載の血中濃度持続性製剤。

[3] 血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が3.0～24.0時間のものである請求項1に記載の血中濃度持続性製剤。

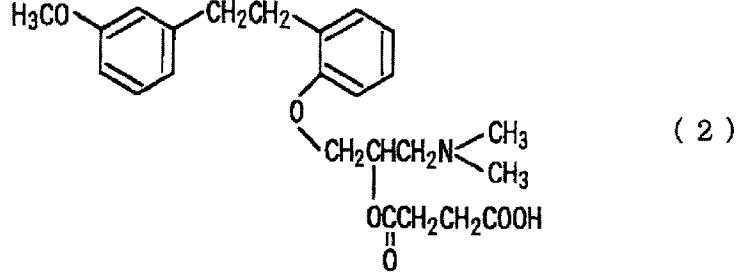
[4] 血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が3.0～12.0時間のものである請求項1に記載の血中濃度持続性製剤。

[5] 血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が3.0～10.0時間のものである請求項1に記載の血中濃度持続性製剤。

- [6] 血中濃度持続性として、平均滞留時間(MRT)が試験動物に投与したときの平均滞留時間(MRT)である請求項2～5に記載の血中濃度持続性製剤。
- [7] 有効成分として、下記(2)で表わされるアミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする請求項1～6に記載の血中濃度持続性製剤。

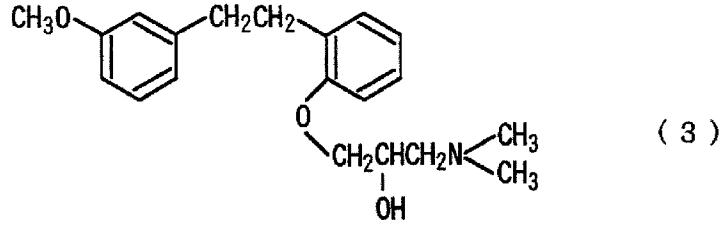
。

[化3]



- [8] 有効成分として、下記(3)で表わされるアミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする請求項1～6に記載の血中濃度持続性製剤。
- 。

[化4]

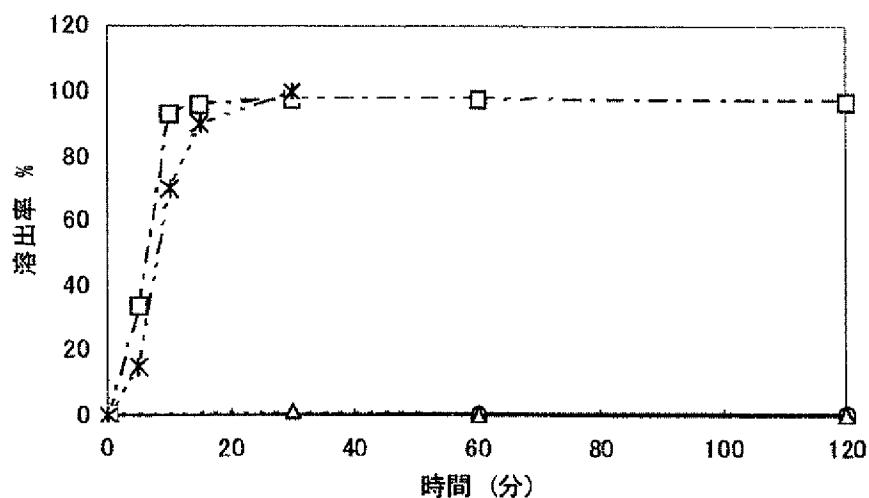


- [9] 有効成分としてのアミノアルコキシビベンジル類が塩酸塩の形態である請求項7又は8に記載の血中濃度持続性製剤。
- [10] 血中濃度持続性製剤が、放出制御膜で被覆されているものである請求項1～9に記載の血中濃度持続性製剤。
- [11] 血中濃度持続性製剤が、腸溶性製剤、徐放性製剤、パルス放出型製剤又は膨潤型徐放性製剤である請求項10に記載の血中濃度持続性製剤。
- [12] 腸溶性製剤が、腸溶性高分子を含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆したもの

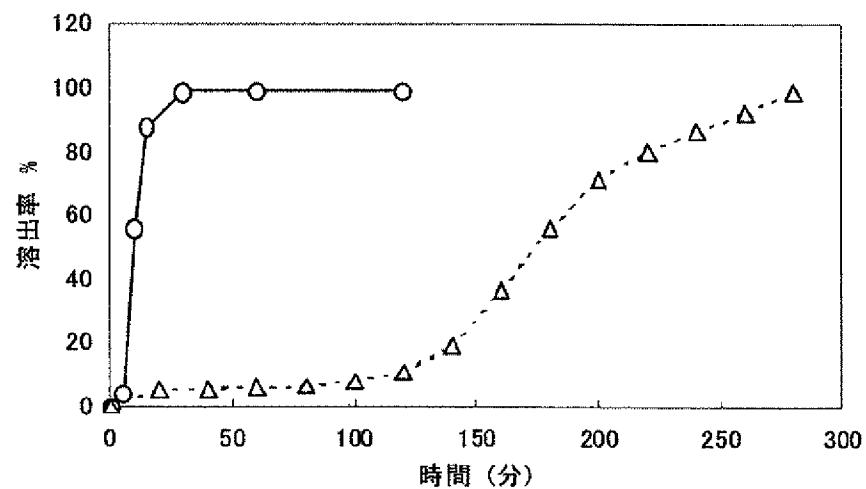
である請求項11に記載の血中濃度持続性製剤。

- [13] 腸溶性製剤の有効成分の溶出pHがpH5. 0～7. 0の範囲内に設計されたものである請求項11又は12に記載の血中濃度持続性製剤。
- [14] 腸溶性製剤の有効成分の溶出pHがpH5. 5に設計されたものである請求項13に記載の血中濃度持続性製剤。
- [15] 腸溶性製剤の有効成分のin vitro溶出速度を回転バスケット法100rpmにより測定した場合、
設定した有効成分の溶出pHを超えない試験液において、2時間後の有効成分の溶出量が10重量%以下であり、
設定した有効成分の溶出pHを超える試験液において、1時間後の有効成分の溶出量が90～100重量%である請求項11～14に記載の血中濃度持続性製剤。
- [16] 徐放性製剤が、水不溶性高分子及び水溶性添加剤を含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆したものである請求項11に記載の血中濃度持続性製剤。
- [17] パルス放出型製剤が、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーを含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆したものである請求項11に記載の血中濃度持続性製剤。
- [18] 膨潤型徐放性製剤が、吸水膨潤性ゲル化剤及び有効成分を含む基錠を、水不溶性高分子を含有してなるフィルム状の放出制御膜で被覆することを特徴とする請求項11に記載の血中濃度持続性製剤。
- [19] 腸溶性製剤、徐放性製剤又はパルス放出型製剤の素製剤が素顆粒である請求項12、16、17に記載の血中濃度持続性製剤。
- [20] 素顆粒が、球形顆粒または押出顆粒である請求項19に記載の血中濃度持続性製剤。
- [21] 球形顆粒が、マンニトールの球状顆粒を核として薬学的に許容される添加剤とともに形成されるものである請求項20に記載の血中濃度持続性製剤。

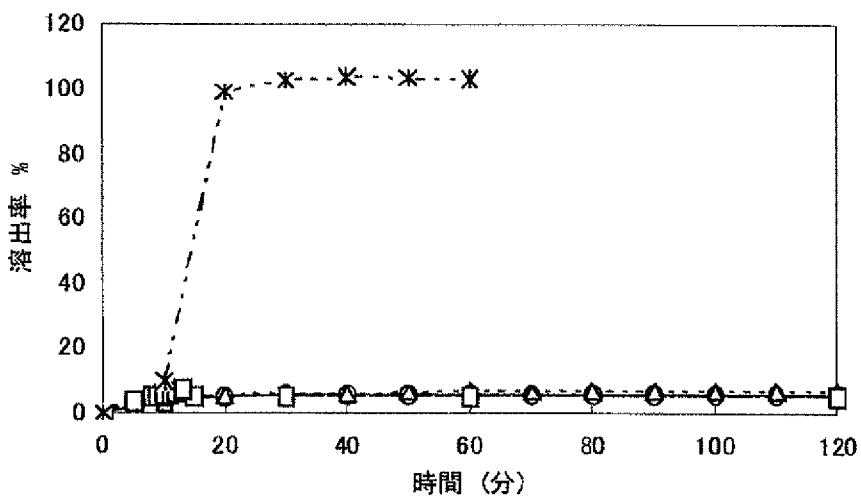
[図1]



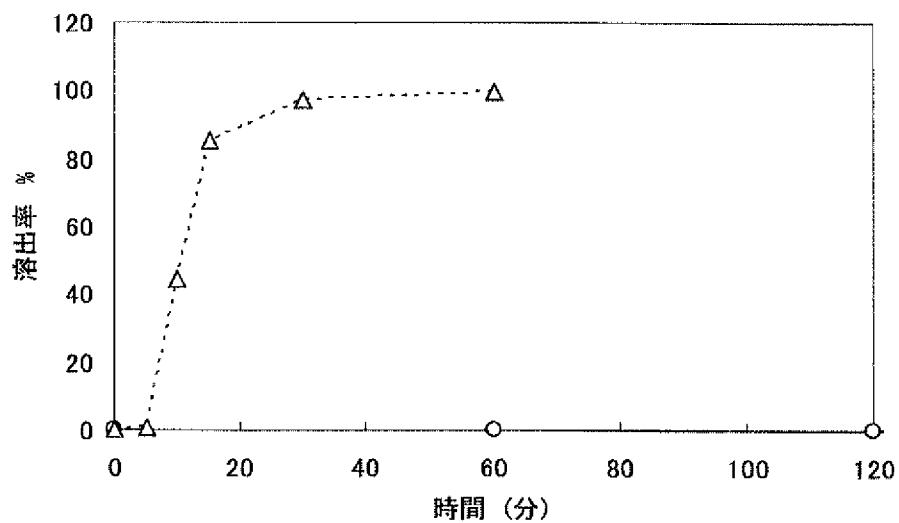
[図2]



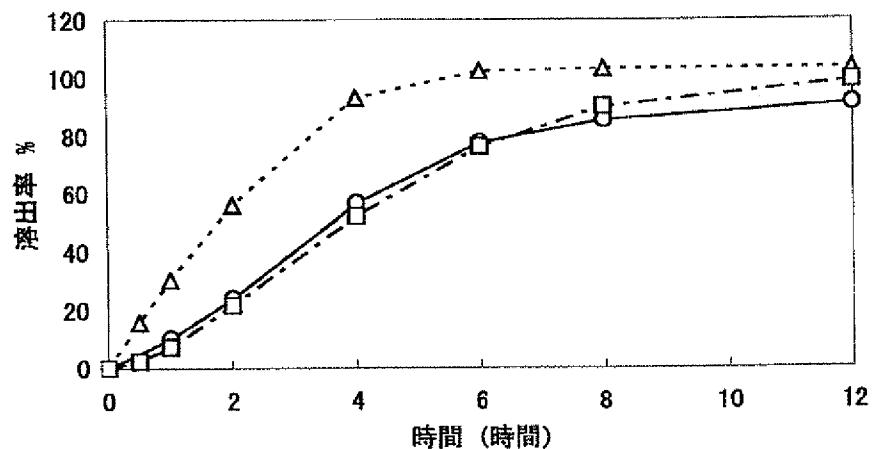
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/070338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/225 (2006.01)i, A61K47/32 (2006.01)i, A61P9/00 (2006.01)i, A61P9/10 (2006.01)i, A61P43/00 (2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/225, A61K47/32, A61P9/00, A61P9/10, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

<i>Jitsuyo Shinan Koho</i>	<i>1922-1996</i>	<i>Jitsuyo Shinan Toroku Koho</i>	<i>1996-2008</i>
<i>Kokai Jitsuyo Shinan Koho</i>	<i>1971-2008</i>	<i>Toroku Jitsuyo Shinan Koho</i>	<i>1994-2008</i>

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CPlus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/58190 A1 (Tokai University), 24 May, 2007 (24.05.07), Claims 1 to 20 & KR 2008-73328 A	1-21
Y	JP 2003-24452 A (Kawasumi Laboratories, Inc.), 28 January, 2003 (28.01.03), Claims 1 to 16 (Family: none)	1-21
Y	JP 2007-39353 A (Shionogi & Co., Ltd.), 15 February, 2007 (15.02.07), Claims 1 to 13 (Family: none)	1-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 November, 2008 (20.11.08)

Date of mailing of the international search report
09 December, 2008 (09.12.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2008/070338

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-212062 A (Teijin Ltd.), 31 July, 2002 (31.07.02), Claims 1 to 23 (Family: none)	1-21
Y	JP 2001-139462 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 May, 2001 (22.05.01), Claims 1 to 24 (Family: none)	1-21

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/225(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/225, A61K47/32, A61P9/00, A61P9/10, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2007/58190 A1 (学校法人東海大学) 2007.05.24, 請求項 1 – 2 O & KR 2008-73328 A	1-21
Y	JP 2003-24452 A (川澄化学工業株式会社) 2003.01.28, 請求項 1 – 16 (ファミリーなし)	1-21
Y	JP 2007-39353 A (塩野義製薬株式会社) 2007.02.15, 請求項 1 – 13 (ファミリーなし)	1-21

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 11. 2008

国際調査報告の発送日

09. 12. 2008

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

4C 3229

長部 喜幸

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-212062 A (帝人株式会社) 2002.07.31, 請求項 1 - 2 3 (ファミリーなし)	1-21
Y	JP 2001-139462 A (第一製薬株式会社) 2001.05.22, 請求項 1 - 2 4 (ファミリーなし)	1-21